



UNIVERSITY
OF TAMPERE

This document has been downloaded from
TamPub – The Institutional Repository of University of Tampere



Publisher's version

The permanent address of the publication is <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201310041450>

Author(s): Mäenpää, Johanna
Title: Endoteelikasvutekijän vasta-aine bevasitsumabi ja munasarjasyöpä – pitäisikö bevasitsumabin olla osa ensilinjan hoitoa?
Year: 2011
Journal Title: Duodecim
Vol and number: 127 : 19
Pages: 2037-2044
ISSN: 0012-7183
Discipline: Gynaecology and paediatrics
School /Other Unit: School of Medicine
Item Type: Journal Article
Language: fi
URN: URN:NBN:fi:uta-201310041450
URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo99798.pdf>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Endoteelikasvutekijän vasta-aine bevasitsumabi ja munasarjasyöpä – pitäisikö bevasitsumabin olla osa ensilinjan hoitoa?

Bevasitsumabi on endoteelikasvutekijän (VEGF) monoklonaalinen vasta-aine. Bevasitsumabin virallisia käyttöaiheita ovat etäpesäkkeinen paksu-, peräsuoli-, rinta-, keuhko- ja munuaissyöpä, mutta sillä on tehoa myös munasarjasyövässä. Uusiutuneen munasarjasyövän vaiheen 2 tutkimuksissa bevasitsumabilla on saavutettu objektiivinen hoitovaste noin neljäsosalla potilaista. Munasarjasyövän ensilinjan hoidosta bevasitsumabilla on vastikään tehty kaksi satunnaistettua vaiheen 2 tutkimusta, joissa bevasitsumabi liitettiin tavanomaiseen paklitakseli-karboplatiinihoitoon ja annettiin sen jälkeen yksinään ylläpitohoitona. Bevasitsumabi pidensi potilaiden tauditonta elinaikaa muutamalla kuukaudella. Näiden tutkimusten perusteella ei kuitenkaan voi luotettavasti päätellä, kenelle bevasitsumabia kannattaa antaa, mikä on oikea annos ja kuinka pitkään ylläpitohoitoa pitäisi jatkaa. Koska myös näyttö vaikutuksesta kokonaiselinaikaan puuttuu, ei bevasitsumabia tässä vaiheessa voi suositella epiteliaalisen munasarjasyövän ensilinjan hoitoon.

Pahanlaatuisten kasvainten kyky ohjata verisuonten uudismuodostusta on houkutteleva syöpälääkkeiden vaikutuskohde (Laurén ja Alitalo 2000). Bevasitsumabi on rekombinantti humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutuskohde on endoteelikasvutekijä (VEGF) (Bono ja Joensuu 2010). Kliiniset tutkimukset bevasitsumabilla aloitettiin 1990-luvulla, ja tähän mennessä selkein näyttö elinaikaedusta käytettäessä lääkettä yhdessä

solunsalpaajahoidon kanssa on saatu kolorektaalisyövän hoidossa (Österlund ym. 2009). Sen sijaan keuhko- ja rintasyöpäpotilailla bevasitsumabin asema on vielä vakiintumaton (Knuuttila ym. 2009, Bono ja Joensuu 2010). Bevasitsumabi annetaan infuusiona laskimoon useimmiten kahden tai kolmen viikon välein; viikkoa kohti laskettu annos on ollut 2,5–5 mg/kg. Bevasitsumabin käyttöä rajoittaa kallis hinta, koska kustannukset ovat 70-kiloisella potilaalla noin 2 600 euroa kuuria kohti pienemmälläkin annoksella (7,5 mg/kg/3 vk) (Knuuttila ym. 2009).

Bevasitsumabin haittavaikutukset johtuvat pääasiassa siitä, että se estää VEGF-vaiikutusta myös normaalikudoksissa. Leikkauksen jälkeen on odotettava vähintään neljä viikkoa ennen kuin bevasitsumabihoito voidaan aloittaa. Koska bevasitsumabin puoliintumisaika on lähes kolme viikkoa, on toisaalta odotettava 4–6 viikkoa ennen kuin bevasitsumabiannoksen jälkeen voidaan suunnitella elektiivistä kirurgiaa. VEGF:n sitoutuminen reseptoreihinsa aiheuttaa verenpaineen laskua typpioksidin ja prostasyklinin välityksellä (Jubb ja Harris 2010). Tämän vuoksi bevasitsumabi aiheuttaa verenpaineen nousua. Samantapaisesti VEGF-välitteisen nefriinivaikutuksen väheneminen saattaa aiheuttaa proteinuriaa, joka kuitenkin useimmiten on lievää (Izzedine ym. 2010). Yleisen endoteelivaikutuksen seurauksena esiintyy etenkin valtimopuolen veritulppia (Ferroni ym. 2011). Enemmän kasvainspesifisiä haittavaikutuksia ovat keuhkosityöpäpotilaiden keuhkoverenvuodot (Knuuttila ym. 2009) ja munasarjasyöpäpotilaiden suoliperforaatiot (Cannistra ym. 2007).

2037

TAULUKKO 1. Bevasitsumabin teho uusiutuneessa kemosensitiivisessä (sens.) ja kemoresistentissä (resist.) munasarja-syövässä joko yksin tai metronomisesti annetun syklofosfamidin kanssa.

Tutkimus	Hoito ¹	Kaikki n	Sens. n	Resist. n	Eval. ² n	CR+PR ³	SD ³	PD ³
Burger ym. 2007	Bev. 15 mg/kg/3 vk	61	36	25	60	13 (21 %)	31 (51 %)	16 (28 %)
Cannistra ym. 2007	Bev. 15 mg/kg/3 vk	44	0	44	39	7 (16 %)	27 (61 %)	5 (11 %)
Chura ym. 2007	Bev. 10 mg /kg/2 vk + syklof. 50 mg/vrk	15	11	4	15	8 (53 %)	3 (20 %)	4 (27 %)
Garcia ym. 2008	Bev. 10 mg/kg/2 vk + syklof. 50 mg/vrk	70	42	28	70	17 (24 %)	44 (63 %)	9 (13 %)
Yhteensä		190	89 (47 %)	101 (53 %)	184	45 (24 %)	105 (55 %)	34 (18 %)

¹ Bev. = bevasitsumabi, syklof. = syklofosfamidi² Eval. = hoitovaste mitattavissa³ Prosenttiosuus laskettu potilaiden kokonaismäärästä. CR = täydellinen vaste, PR = osittainen vaste, SD = taudin pysähtyminen, PD = taudin eteneminen

Epiteliaalinen munasarjasyöpä on bevasitsumabin luonteva kohde: VEGF:llä on tärkeä merkitys munasarjan normaalissa fysiologiassa ja yleisin munasarjasyöpätyyppi, seroosi kystadenokarsinooma, ilmentää runsaasti VEGF:ää, joka muun muassa aiheuttaa tälle syöpätyypille tunnusomaisen askitesmuodostuksen (Yabushita ym. 2003, Brustmann 2004).

Hoitotutkimukset uusiutuneessa munasarjasyövässä

TAULUKOSSA 1 on yhteenvedo neljästä vaiheen 2 tutkimuksesta, joissa bevasitsumabia on käytetty uusiutuneen epiteliaalisen munasarjasyövän hoidossa. Yhteensä näissä tutkimuksissa on hoidettu 190 potilasta. Kahdessa tutkimuksessa (Burger ym. 2007, Cannistra ym. 2007) bevasitsumabia käytettiin yksinään ja kahdessa muussa tutkimuksessa (Chura ym. 2007, Garcia ym. 2008) yhdistettynä pieniannoksiseen syklofosfamidiin, jota annettiin 50 mg/vrk jatkuvasti suun kautta (ns. metronominen antotapa). Objektiiviset hoitovasteet vaihtelivat 16 %:n ja 53 %:n välillä. On huomionarvoista, että hoitovasteita saavutettiin jopa solunsalpaajahoidolle resistenteissä tapauksissa. Cannistran ym. (2007) tutkimus jouduttiin keskeyttämään ennen aikaisesti, koska 11 %:lle potilaista kehittyi suoliperforaatio, joista yksi johti kuolemaan. Cannistran ym. tutkimuk-

sessä suoliperforaatioiden esiintymistaajuus on suurin bevasitsumabitutkimuksissa esiintynyt frekvenssi; yleensä suoliperforaatioita on tätä lääkettä käytettäessä esiintynyt vain noin 2 %:lla (Ferrara ym. 2005). Cannistran ym. tutkimuksessa oli kaksi muutakin hoitoon liittyvää kuolemaa, joista toinen johtui sydänfarktista ja toinen verenpaineen voimakkaasta noususta. On mielenkiintoista, että Burgerin ym. (2007) tutkimuksessa samalla hoitoannoksella samassa hoitoaiheessa ei esiintynyt yhtään suoliperforaatiota eikä muitakaan kuolemaan johtavia komplikaatioita. Selittävänä tekijänä pidetään eroja tutkimusten potilaspopulaatioissa. Burgerin ym. potilaista 42 %:lla oli solunsalpaajiin reagoiva tauti (taudin uusiutuminen vähintään kuusi kuukautta edellisen hoidon päättymisestä), kun taas kaikilla Cannistran ym. potilailla tauti oli uusiutunut alle puoli vuotta edellisestä hoidosta. Lisäksi edellisessä tutkimuksessa kaikilla potilailla oli ollut korkeintaan kaksi (68 %:lla vain yksi) edeltävää solunsalpaajahoitokuuria, kun taas jälkimmäisessä tutkimuksessa lähes joka toinen potilas (48 %) oli jo saanut vähintään kolme solunsalpaajahoitokuuria. Näiden tutkimusten perusteella näyttää siltä, että bevasitsumabin käyttöön olisi suhtauduttava varoen uusiutunutta munasarjasyöpää sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet enemmän kuin kaksi solunsalpaajahoitokuuria.

TAULUKON 1 tutkimusten perusteella on vaikea sanoa, kannattaako metronomisesti annetun syklofosfamidin yhdistäminen bevasitsumabiin vai ei. Vaikka pienimmässä eli Churan ym. tutkimuksessa vasteosuus ylitti 50 %, on otettava huomioon, että suurimmalla osalla tämän tutkimuksen potilaista oli kemosensitiivinen tauti. Garcian ym. tutkimuksessa, jossa potilaspopulaatio oli samantapainen kuin Burgerilla ym., vasteosuuskin oli samaa suuruusluokkaa, 24 %, mutta vaikeusasteen 3 haittatapahtumia oli enemmän. Niitä oli 70 potilaalla yhteensä 83, kun taas Burgerin ym. tutkimuksessa todettiin 62 potilaalla 42 tapahtumaa. Jälkimmäisessä tutkimuksessa ei esiintynyt hoitoon liittyviä kuolemia, mutta yhdistelmähoitotutkimuksessa niitä raportoitii kolme.

Munasarjasyövän ensilinjan hoitotutkimukset

Vaiheen 2 tutkimukset. Munasarjasyövän hoitotutkimuksissa siirryttiin suhteellisen nopeasti bevasitsumabin käyttöön ensilinjan hoidossa, mahdollisesti muissa syöpätyypeissä saatujen rohkaisevien tutkimustulosten perusteella. **TAULUKKO 2** on yhteenveto vaiheen 2 tutkimuksista, joissa bevasitsumabia on käytetty munasarjasyövän ensilinjan hoidossa ja joissa on ollut vähintään 20 potilasta. Ainoastaan yhdessä tutkimuksessa käytettiin bevasitsumabia myös ylläpitohoitona (Penson ym. 2010). Siinä käytettiin samaa yhdistelmähoitoa kuin Michan ym. (2007) tutkimuksessa, mutta sen jälkeen jatkettiin bevasitsumabia yksinään sa-

malla annoksella kolmen viikon välein vuoden ajan. Tässä tutkimuksessa saavutettiin erinomainen hoitotulos. Objektiiivinen vasteosuus oli 75 % ja mediaani tauditon elinaika oli 30 kk; tavanomaisella solunsalpaajahoidolla se on yleensä ollut enintään vain puolet tästä eli noin 15 kk (Munasarjasyöpä: Käypä hoito-suositus 2007). Hoito oli myös hyvin siedetty: siihen liittyvää kuolleisuutta ei esiintynyt eikä suolen puhkeamien määrä (3,2 %) poikennut merkittävästi muissa syöpätyypeissä havaitusta. Yhdistelmähoidon aikana todettiin myös kaksi keuhkoveritulppaa, ja ylipäänsä haittatapahtumat hypertoniaa lukuun ottamatta keskittyivät yhdistelmähoitovaiheeseen. Vaikea-asteista hypertoniaa ei kehittynyt kenellekään, mutta keskivaikean hypertonian frekvenssi oli noin 10 % sekä yhdistelmä- että ylläpitohoidon aikana.

Vaiheen 3 tutkimukset. Vuonna 2010 julkaistiin, tosin vasta kongressiabstracteina, myös alustavat tutkimustulokset kahdesta ensilinjan hoitoa koskevasta vaiheen 3 tutkimuksesta (GOG218 ja ICON7, **TAULUKKO 3**), joiden perusteella bevasitsumabi yhdistettynä ensin solunsalpaajahoitoon ja sitten yksinään ylläpitohoitona lisää merkittävästi tauditon elinaikaa (Burger ym. 2010a, Perren ym. 2010). GOG218-tutkimuksessa oli kolme haaraa. Ensimmäisessä potilaille annettiin solunsalpaajahoidon lisäksi pelkkää lumelääkettä, toisessa solunsalpaajahoitoon yhdistettiin bevasitsumabi ja kolmannessa potilaat saivat bevasitsumabia sekä solunsalpaajahoidon yhteydessä että sen jälkeen yksinään ylläpitohoitona. ICON7-tutkimuksessa oli kaksi hoito-

TAULUKKO 2. Bevasitsumabin (B, mg/kg) teho yhdistettynä paklitakseliini (P, mg/m²) ja karboplatiiniin (C, AUC) epiteeliasien munasarjasyövän ensilinjan hoidossa (vaiheen 2 tutkimukset).

Tutkimus	n	St. III–IV ¹	Annokset	Ylläpito	Vaste ²	mPFS ³
Micha ym. 2007	20	100 %	P175/C5/B15/3 vk	Ei	80 %	Ei tiedossa
Brown ym. 2010	20	100 %	P3 x 80/C5/B2 x 10/4 vk	Ei	62 %	5,8 kk ⁴
Penson ym. 2010	62	90 %	P175/C5/B15/3 vk	1 v	75 %	29,8 kk

¹ FIGO-levinneisyysaste

² Osittainen ja täydellinen hoitovaste prosentteina

³ mPFS = mediaani tauditon elinaika

⁴ Keskiarvo

TAULUKKO 3. Bevasitsumabin teho yhdistettynä tavanomaiseen paklitakseli(P)-karboplatiinisolunsalpaaja-hoitoon(C) sekä sen jälkeen ylläpitohoitona epiteliaalisen munasarjasyövän ensilinjan hoidossa (vaiheen 3 tutkimukset).

	GOG218 (Burger ym. 2010a)	ICON7 (Perren ym. 2010)
Potilaiden lukumäärä	1 873	1 528
FIGO-levinneisyysaste	III–IV	(I–IIa) ¹ , IIb–IV
Tyyppi	Kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, kolme hoitoryhmää	Avoin, kaksi hoitoryhmää
Solunsalpaajahoito (6 kuuria)	P 175 mg/m ² , C AUC 6	P 175 mg/m ² , C AUC 5–6
Bevasitsumabin aloitus	2. sykli	1. tai 2. sykli
Bevasitsumabin annos	5 mg/kg/vk	2,5 mg/kg/vk
Hoidon kokonaiskesto	15 kk	12 kk
Ensisijainen päätemuuttuja ²	PFS (RECIST + Ca-125)	PFS (vain RECIST)
Suboptimaalinen leikkaustulos	2/3	1/3
Mediaani PFS	10,3 kk vs 11,2 kk vs 14,1 kk ³	17,3 kk vs 19,0 kk ⁴

¹ I-IIa: vain suuren riskin kasvaimet

² PFS = tauditon elinaika, RECIST = response evaluation criteria in solid tumors (radiologinen)

³ Lume vs pitkä bevasitsumabi: p < 0,0001

⁴ p = 0,0041

haaraa. Toisessa annettiin pelkkä solunsalpaajahoito ja toisessa sen lisäksi bevasitsumabia sekä solunsalpaajahoitoon liitettyä että yksinään ylläpitohoitona sen jälkeen.

Bevasitsumabiylläpitohoidon merkitys korostui GOG218-tutkimuksessa. Bevasitsumabin liittäminen pelkästään osaksi yhdistelmähoitoa ei pidentänyt tauditonta elinaikaa solunsalpaajahoitoon verrattuna. Ylläpitohoitoryhmässä sen sijaan mediaani tauditon elinaika piteni merkitsevästi, tosin vain neljällä kuukaudella. Bevasitsumabi oli hyvin siedetty, mutta lumeryhmään verrattuna bevasitsumabihoitoryhmissä esiintyi merkitsevästi enemmän verenpaineen kohoamista ja kipua (Burger ym. 2010a). Vähintään vaikeusasteen 2 verenpaineen nousua esiintyi eniten (22,9 %) ryhmässä, jossa bevasitsumabia jatkettiin yhdistelmähoidon jälkeen. Näyttää siis siltä, että taipumus verenpaineen nousuun lisääntyy bevasitsumabihoiton pitkeytyessä. Huomionarvoista on myös se, että suoliperforaatioita esiintyi pisimpään bevasitsumabia saaneessa ryhmässäkin vain 2,6 %:lla. Tämä viittaa siihen, että bevasitsumabin käyttöön munasarjasyövän primaarihoidossa ei liity 2040

vainten kohdalla, ja tulos vahvistaa siten vaiheen 2 tutkimuksen löydöksen (Penson ym. 2010).

ICON7-tutkimuksen tulos oli vaatimattomampi: bevasitsumabi pidensi tauditonta elinaikaa vajaalla kahdella kuukaudella. Pienempi elinaikaetu selittynee ainakin osittain sillä, että lähes viidesosalla potilaista oli lantioon rajoittunut tauti, mikä todennäköisesti laimentaa terapeutista tehoa. Tämän puolesta puhuu se, että jos analysoidaan levinneisyysasteen III–IV suboptimaalisesti leikatut 465 potilasta erikseen, hoitoryhmien ero on yli 5 kk (mediaani tauditon elinaika 10,5 kk vs 15,9 kk). Myös ICON7-tutkimuksessa bevasitsumabihoito oli kohtalaisen hyvin siedettyä: vähintään keskivaikeiden suolitapahtumien ilmaantuvuus oli tutkimusryhmässä 2,1 % ja vertailuryhmässä 1,3 %. Vastaavasti vähintään keskivaikeata hypertoniaa ilmaantui 18,3 % ja 2,1 %:lle. Merkittävää proteinuriaa esiintyi harvoin (0,5 % vs 0,1 %), mutta tromboembolisia komplikaatioita oli tutkimusryhmässä jonkin verran enemmän (7 % vs 3 %).

Päätelmät vaiheen 3 tutkimuksista. Kaksi laajaa vaiheen 3 tutkimusta on siis osoittanut, että bevasitsumabi yhdistettynä ensin tavan-

omaiseen paklitakseli-karboplatiinihoitoon ja annettuna sen jälkeen yksinään ylläpito-hoitona pidentää munasarjasyöpöpotilaiden tauditonta elinaikaa muutamalla kuukaudella. Bevasitsumabin käyttöön munasarjasyövän ensilinjan hoidossa liittyy kuitenkin monia ratkaisemattomia ongelmia. Emme tiedä vielä, vaikuttaako bevasitsumabi potilaiden kokonaiselinaikaan, mitkä potilaat siitä hyötyvät, mikä on oikea hoitoannos, emmekä edes sitä, kuinka kauan hoitoa pitäisi jatkaa. Tärkeimmät erot GOG218- ja ICON7-tutkimuksen välillä ovat bevasitsumabin annostelussa ja hoitoajan pituudessa, jotka molemmat olivat pienempiä ICON7-tutkimuksessa. Myös tutkimuspopulaatioissa oli merkittäviä eroja, koska ICON7-tutkimukseen otettiin myös varhaisen levinneisyysvaiheen potilaita ja sub-optimaalisesti leikattujen potilaiden osuus oli GOG218-tutkimuksessa kaksi kolmasosaa, kun se ICON7-tutkimuksessa oli alle yksi kolmasosa. Toisaalta ICON7-tutkimuksessa noudatettiin tiukempia kriteereitä taudin etenemisen arvioinnissa.

Bevasitsumabin erilaisten annostelutapojen vertailu on helpompaa, jos lasketaan bevasitsumabin viikkoannos painokiloa kohti, joka oli GOG218-tutkimuksessa 5 mg ja ICON7-tutkimuksessa 2,5 mg. Tähän mennessä kahdessa vaiheessa 3 tutkimuksessa on osoitettu, että bevasitsumabi yhdistettynä solunsalpaajahoittoon pidentää kokonaiselinaikaa. Bevasitsumabin läpimurtotutkimuksessa käytettiin 2,5 mg:n viikkoannosta eikä bevasitsumabia annettu yksinään ylläpitohoitona (Hurwitz ym. 2004). Sen sijaan keuhkosityövässä käytettiin samanlaista annostelua kuin GOG218-tutkimuksessa eli 5 mg sekä paklitakseli-karboplatiinihoidon aikana että ylläpitohoitona (Sandler ym. 2006). On huomattavaa, että keuhkosityöpätutkimuksessa bevasitsumabia käytettiin ylläpitohoitona taudin etenemiseen asti.

Yllä mainittujen neljän tutkimuksen perusteella näyttää siltä, että annoksen suuruutta (2,5 vai 5 mg) tärkeämpi seikka on ylläpito-hoidon kesto. Sekä GOG218- että ICON7-tutkimuksen taudittoman elinajan Kaplan–Meierin analyysissä näkyi niin sanottu banaa-

niefekti, eli käyrät yhtyivät kohtalaisen pian ylläpito-hoidon päätyttyä ja menivät jopa ristiin ICON7-tutkimuksessa. Sen sijaan Sandlerin ym. (2006) tutkimuksessa, jossa bevasitsumabihoitoa keuhkosityöpöpotilailla jatkettiin taudin etenemiseen asti, ei tätä ilmiötä tullut esiin tauditonta elinaikaa analysoitaessa.

Kenelle bevasitsumabia?

Kaikkien munasarja- tai muidenkaan syöpöpotilaiden hoito bevasitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmällä sekä bevasitsumabi-ylläpito-hoidolla ei ole kustannustehokasta. Sen vuoksi on pyritty löytämään hoitovastetta ennustavia tekijöitä ("surrogate markers"), joiden avulla voitaisiin valita hoidosta todennäköisesti hyötyvät potilaat joko edeltä käsin tai viimeistään hoidon alkuvaiheessa, ennen kuin "turhan" hoidon kustannukset tulevat liian suuriksi. On muun muassa esitetty, että bevasitsumabin vaikutusmekanismista johtuvaa verenpaineen nousua tai proteinuriaa voitaisiin käyttää ennustavana tekijänä. Hyper-tonian kehittymisen merkityksestä on eniten kliinisiä tutkimuksia, joiden tulokset kuitenkin ovat ristiriitaisia. Bevasitsumabihoitoon aikana tapahtuneen verenpaineen nousulla on todettu olevan yhteys pidentyneeseen kokonais- tai taudittomaan elinaikaan kolorektaali-, rinta-, keuhko- ja munuais-syövässä mutta ei yhtäpitävästi (Jubb ja Harris 2010, Österlund ym. 2011). Valitettavasti GOG218-tutkimuksessa ei tällaista yhteyttä kuitenkaan todettu (Burger ym. 2010b). Näyttö proteinurian kehittymisen ja suotuisan hoitovasteen välillä on lähes olematon, mutta yksi tapausselostus proteinurian merkityksestä rintasyövässä on julkaistu (Karachaliou ym. 2010).

Vaikka immuunivasteella on todettu olevan suotuisa vaikutus munasarjasyöpöpotilaiden ennusteeseen (Zhang ym. 2003), se voi heikentää bevasitsumabin tehoa. Ainakin rintasyöpäkasvaimia infiltroivien neutrofiilien on todettu ilmentävän immunohistokemiallisesti osoitettavaa proangiogeenistä Bv8-peptidiä, joka voi johtaa bevasitsumabiresistenssiin (Jubb ja Harris 2010). Kääntäen yhdistetyn solunsalpaaja-bevasitsumabihoitoon aikana ke-

YDINASIAAT

- » Bevasitsumabi yhdistettynä solunsalpaajahoitoon ja sen jälkeen ylläpitohoitona pidentää munasarjasyöpäpotilaiden tauditonta elinaikaa kahden tutkimuksen perusteella kahdesta neljään kuukautta.
- » Tutkimustulosten kliininen merkitys on epäselvä.
- » Näyttö kokonaiselinajan pidentymisestä puuttuu.
- » Bevasitsumabia ei tässä vaiheessa voi suositella munasarjasyövän ensilinjan hoitoon.

hittävä neutropenia voisi ennustaa suotuisaa hoitovastetta, mistä tosin on ainoastaan epäsuoraa näyttöä munuaissyövässä. Toisaalta neutropenian mahdollinen suotuisa vaikutus voisi teoriassa viitata siihen, että valkosolukasvutekijöiden käyttö olisi haitallista solunsalpaaja-bevasitsumabihoidon aikana. Onneksi ainakaan rintasyövässä valkosolukasvutekijän käyttö ei kuitenkaan näytä vaikuttavan bevasitsumabin tehoon (Jubb ja Harris 2010).

Luonnollinen lähestymistapa arvioitaessa bevasitsumabihoidon todennäköistä tehoa on kasvaimen VEGF-ilmentymän tutkiminen. Valitettavasti kasvainten VEGF-ilmentymän ja bevasitsumabin terapeuttisen tehon välillä ei ole todettu yhteyttä ainakaan kolorektaalitai rintasyövässä, kuten ei myöskään kolorektaalikasvainten mikrosuonitiheyden ja bevasitsumabivaikutuksen välillä (Jubb ja Harris 2010). Sen sijaan VEGF-polymorfismista, jota on löydetty myös munasarjasyöpäpotilailla (Steffensen ym. 2010), saattaa olla tulevaisuudessa hyötyä bevasitsumabivasteen ennustetekijänä (Jubb ja Harris 2010).

Tanskalainen ryhmä, joka löysi VEGF-geenin polymorfismia munasarjasyöpäpotilailla, tutki seerumin VEGF-pitoisuuksia paitsi ennen ensilinjan solunsalpaajahoitoa, myös runsaasti solunsalpaajia saaneilla 38 munasarjasyöpäpotilaalla, joita hoidettiin bevasitsumabilla (3,3 mg/kg/vk) (Smerdel ym. 2010, Steffensen ym. 2010). Seerumin VEGF-pitoisuus pienentyi kaikilla potilailla, mutta paras hoito-

vaste saavutettiin potilailla, joilla oli pieni lähtötaso (alle 540 ng/l). Bevasitsumabilla hoidettujen potilaiden VEGF-polymorfismin ja hoitovasteen tai elinajan välillä ei kuitenkaan löytynyt yhteyttä. Toisaalta omassa tutkimusessamme, jossa annoimme bevasitsumabia (2,5 mg/kg/vk) yhdessä tavanomaisen ensilinjan paklitakseli-karboplatiinihoidon kanssa kuuden syklin ajan ja sen jälkeen yksinään ylläpitohoitona 34 viikon ajan, emme todenneet mitään yhteyttä seerumin VEGF-pitoisuuden pienentymisen ja hoitovasteen välillä, vaikka VEGF-pitoisuus väheni keskimäärin 74 % (Karihtala ym. 2010).

Monia muitakin potentiaalisia ennustetekijöitä on kuvattu (Jubb ja Harris 2010), mutta mikään niistä ei toistaiseksi ole osoittautunut kliinisesti käyttökelpoiseksi. Joka tapauksessa tutkimusnäytön (GOG218 ja ICON7) perusteella vaikuttaa siltä, että vain suboptimaalisesti (jäännöskasvainten suurin läpimita suurempi kuin 1 cm) leikatuille potilaille, joilla on levinneisyysasteen III–IV munasarjasyöpä, bevasitsumabihoidoa kannattaa edes harkita. Näillekin potilaille on toinen varteenotettava hoitovaihtoehto. Jos lähtötilanteessa arvioidaan, että optimaalista sytoreduktiota on vaikea saavuttaa, sytoreduktioyrityksestä voidaan turvallisesti luopua ja antaa sen sijaan kolmen hoitosyklin neoadjuvanttihoito, minä jälkeen potilas leikataan uudestaan (Vergote ym. 2010). Toisaalta jos sytoreduktiota on tuloksetta jo primaaristi yritetty, intervallisytoreduktioleikkauksen kynnyks nousee. Tässä tilanteessa voi käyttää apuna seerumin Ca-125-pitoisuuden pienentymisnopeutta, joka on hyvä ennustetekijä arvioitaessa odotettavissa olevaa hoitotulosta. Jos se on normalisoitunut tai lähes normalisoitunut kolmanteen hoitosykliin mennessä, potilaan ennuste on hyvä (Rocconi ym. 2009) ja kannattaa harkita uusintaleikkausta vaihtoehtona solunsalpaajahoidon välittömälle jatkamiselle. Jos seerumin Ca-125-pitoisuuden pienentymisnopeus kuitenkin on hidas, potilaan pitkäaikaisennuste on huono. Mielestäni tässä tilanteessa bevasitsumabin liittäminen paklitakseli-karboplatiinihoitoon kolmannesta hoitosyklistä alkaen olisi tutkimisen arvoinen asia. Lähestymis-

tapaa puoltaa myös se tutkimushavainto, että ainakaan sillä ei näytä olevan merkittävää eroa, liitetäänkö bevasitsumabi jo ensimmäiseen hoitojaksoon (vaihtoehto ICON7-tutkimuksessa) vai aina vasta toiseen kuten GOG218-tutkimuksessa.

Lopuksi

Kaksi satunnaistettua etenevää tutkimusta on osoittanut, että bevasitsumabin käyttö yhdistettynä ensilinjan paklitakseli-karboplatiini-solunsalpaajahoittoon ja sen jälkeen yksinään ylläpitohoitona pidentää merkitsevästi epiteelialaista munasarjasyöpää sairastavien potilaiden tauditonta elinaikaa verrattuna tavanomaiseen kuuden hoitosyklin paklitakseli-karboplatiinihoitoon. Näiden tulosten kliininen merkitys on kuitenkin vielä epävarma, eikä be-

vasitsumabia voi tässä vaiheessa suomalaisen käsityksen mukaan suositella rutiininomaiseen kliiniseen käyttöön munasarjasyöpäpotilailla. Tärkeimmät ratkaistavat ongelmat ovat, ketkä potilaista hyötyvät hoidosta, mikä on optimaalinen hoitoannos (2,5 vai 5 mg/kg/vk) ja mikä on optimaalinen hoidon pituus (12 kk vai 15 kk vai pysyvästi taudin etenemiseen tai uusiutumiseen asti). Emme myöskään tiedä, pidentääkö bevasitsumabi potilaiden kokonaiselinaikaa vai ei. ■

JOHANNA MÄENPÄÄ, professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto ja
TAYS:n naistentautien ja synnytysten vastuualue

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (Amgen, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche, Schering-Plough, Swedish Orphan), luentopalkkio (Amgen, Lilly, Sanofi-Aventis), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (GSK, Roche)

Summary

First-line bevacizumab in ovarian cancer

Based on encouraging Phase II data, two randomized phase III trials (GOG218 and ICON7) aimed at showing a progression-free survival (PFS) benefit of bevacizumab combined with first-line paclitaxel and carboplatin, followed by maintenance bevacizumab, in ovarian cancer. The median PFS increased to four and two months, respectively, as compared to chemotherapy alone. However, these two trials left important questions like proper patient selection, optimal dose level and length of maintenance phase, unanswered. Neither do we know if the quite modest progression-free survival benefit will translate into an overall survival benefit. Consequently, first-line bevacizumab in ovarian cancer cannot at present be recommended.

KIRJALLISUUTTA

- Bono P, Joensuu H. Rintasyövän uudet täsmälääkehoidot. *Duodecim* 2010; 126:1205–15.
- Brown JV III, Micha JP, Rettenmaier MA, Abaid LN, Lopez KL, Goldstein BH. A pilot study evaluating a novel regimen comprised of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for advanced-stage ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:1132–6.
- Brustmann H. Vascular endothelial growth factor expression in serous ovarian carcinoma: relationship with topoisomerase II alpha and prognosis. *Gynecol Oncol* 2004;95:16–22.
- Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JL. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165–71.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, ym. Phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer: A Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* 2010(a);28 (suppl):LBA1.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, ym. Safety and subgroup efficacy analyses in GOG218, a phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC) or fallopian tube cancer (FTC): a Gynecologic Oncology Group Study. *Ann Oncol* 2010(b);21:58:Abstrakti 978PD.
- Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, ym. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180–6.
- Chura JC, Van Iseghem K, Downs LS Jr., Carson LF, Judson PL. Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:326–30.
- Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Com* 2005;333:328–35.
- Ferroni P, Formica V, Roselli M, Guadagni F. Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:102–13.
- Garcia AA, Hirte H, Fleming G, ym. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: A trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital Phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2008;26:76–82.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, ym. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
- Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signaling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439–48.
- Jubb AM, Harris AL. Biomarkers to predict the clinical efficacy of bevacizumab in cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:1172–83.
- Karachaliou N, Saloustros E, Vamvakas L, Mavroudis D, Georgoulas V. Proteinuria and favourable clinical response in a patient receiving paclitaxel + bevacizumab for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:1729–30.
- Karihtala P, Mäenpää J, Turpeenniemi-Hujanen T, Puistola U. Front-line bevacizumab in serous epithelial ovarian cancer: Biomarker analysis of the FINAVAST trial. *Anticancer Res* 2010;30:1001–6.
- Knuuttila A, Rouhos AM, Karjalainen EM, ym. Bevasitumabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. *Duodecim* 2009; 125:361–8.
- Laurén J, Alitalo K. Syöpäkasvaimet kuriin verisuonihoidolla? *Duodecim* 2000; 116:705–11.
- Micha JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, ym. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:771–6.
- Munasarjasyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2001 [päivitetty 3.10.2007]. www.kaypahoito.fi.
- Penson RT, Dizon DS, Cannistra SA, ym. Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced Müllerian tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:154–9.
- Perren T, Swart AM, Pfisterer J, ym. ICON7: A phase III randomised gynaecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Ann Oncol* 2010;21:Suppl 8:LBA4.
- Rocconi RP, Matthews KS, Kemper MK, Hoskins KE, Huh WK, Straughn JM Jr. The timing of normalization of CA-125 levels during primary chemotherapy is predictive of survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:242–5.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, ym. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
- Smerdel MP, Steffensen KD, Waldström M, Brandslund I, Jakobsen A. The predictive value of serum VEGF in multiresistant ovarian cancer patients treated with bevacizumab. *Gynecol Oncol* 2010;118:167–71.
- Steffensen KD, Waldström M, Brandslund I, Jakobsen A. The relationship of VEGF polymorphisms with serum VEGF levels and progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;117:109–16.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, ym. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.
- Yabushita H, Shimazu M, Noguchi M, ym. Vascular endothelial growth factor activating matrix metalloproteinase in ascitic fluid during peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Oncol Rep* 2003; 10:89–95.
- Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, ym. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:203–13.
- Österlund P, Lepistö A, Järvinen HJ. Koolonkarsinooma. *Duodecim* 2009;125:619–28.
- Österlund P, Soveri LM, Isoniemi H, Poussa T, Alanko T, Bono P. Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. *Br J Cancer* 2011;104:599–604.